

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE ^{N°} 865

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

François KRAJTSZTEJN

Né le 4 Août 1933, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le

LES RETARDS DE CROISSANCE STATURALE
ET LEUR TRAITEMENT
PAR LA TESTOSTERONE

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS VI^e

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

François KRAJTSZTEJN

né le 4 août 1933 à P A R I S

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

LES RETARDS DE CROISSANCE STATURALE ET
LEUR TRAITEMENT
PAR LA TESTOSTERONE

--:-

Président : Monsieur L. de GENNES (Professeur)

--:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.



A mes Parents,

dont les sacrifices m'ont permis
de faire ces études.

A ma Femme, à ma Fille,

A mes Frères et à ma Soeur,

avec toute mon affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur L. de GENNES

Professeur de Clinique Médicale à la
Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'Hôpital Broussais,
Commandeur de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Professeur de SEZE

A Monsieur le Professeur RAVINA

A Monsieur le Professeur MOZZICONACCI

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et de l'Université de Paris

Hommages respectueux.

A Monsieur le Docteur GADAUD

Médecin Chef de l'Hôpital de Chateauroux
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

dont les conseils éclairés
m'ont souvent guidé.

A Monsieur le Docteur CUVEREAUX

Pédiatre de l'Hôpital de Chateauroux
Ancien Chef de Clinique à la Faculté de
Paris

en remerciement pour son
précieux enseignement.

A Monsieur le Docteur SAMUEL

Médecin ORL de l'Hôpital de Chateauroux
Ancien Assistant des Hôpitaux de la
Faculté de Strasbourg

avec ma respectueuse
sympathie.

A mon Ami Benjamin.

et à tous mes camarades d'Internat.

LES RETARDS DE CROISSANCE STATURALE
ET LEUR TRAITEMENT PAR LA TESTOSTERONE

- I -

AVANT-PROPOS

-:-

Il existe en pédiatrie des circonstances anatomocliniques fort diverses susceptibles de s'accompagner d'un retard de croissance. A la naissance, dans le premier âge, c'est la prématurité, l'hypotrophie ; puis viennent des retards de croissance par insuffisance thyroïdienne, des nanismes vrais, hypophysaires, des syndromes adiposo-génitaux ; mais dans d'autres cas, l'enfant est de taille inférieure à la normale, soit parce qu'il appartient à une famille présentant cette particularité, soit encore sans qu'aucune cause n'explique le retard actuel.

Lorsque ce dernier figure au sein d'un syndrome plus ou moins complexe, plus ou moins précisé, il est bien évident que le premier geste thérapeutique sera de tenter de rectifier les troubles primitifs ayant déterminé l'hypotrophie. Lorsqu'au contraire celle-ci se présente isolément, chez un enfant par ailleurs en tous points normal, la décision thérapeutique est beaucoup plus embarrassante à prendre ; et l'on peut se demander dans quelle mesure on a le droit d'intervenir chez un enfant en bonne santé.

Les récents progrès effectués dans le domaine de l'hormonologie nous ont fait comprendre bien des aspects du mécanisme de la croissance somatique ; il existe même une hormone anté-hypophysaire dite de croissance, qui en

fait agit dans ce sens beaucoup plus dans l'expérimentation sur l'animal que lorsqu'elle est utilisée en clinique humaine.

Par ailleurs, on est en droit d'hésiter à recourir à une action hormonale, difficile à doser, à enrayer, et qui chez un enfant risque de retentir, dans un sens ou dans un autre, sur l'évolution de la puberté.

Depuis 1935 cependant, on a isolé une hormone testiculaire dite testostérone, et l'emploi thérapeutique de ses sels, après de très profondes recherches expérimentales, a permis de constater que cette hormone mâle ne présentait pas de spécificité vis-à-vis de l'ensemble des androgènes, mais que surtout, outre un effet hormonal indéniable, elle possédait une action métabolique qui en élargissait considérablement le champ d'indications.

La testostérone appartient au groupe des hormones sexuelles mâles, ou hormones androgènes, qui provoquent la morphologie des caractères sexuels secondaires chez le castrat mâle. Cette définition, que nous empruntons à MORICARD, doit pour être complète ajouter que si les hormones mâles sont sécrétées surtout par le testicule, elles subissent l'action des gonadotrophines hypophysaires. Lorsqu'on parle d'hormone anté-hypophysaire de croissance, on ne peut dissocier complètement son action des réponses des récepteurs, au premier chef, dans la question qui nous occupe ici, le testicule.

Mais la testostérone n'a pas qu'une action sur la glande sexuelle mâle ; elle s'est révélée active également chez la femelle.

Chimiquement parlant, les hormones mâles dérivent du cholestérol. La testostérone, C 19 H 28 O2 est élaborée par le testicule,

et c'est le Delta-4-androstène-17-ol-3-one . Elle possède donc une double liaison conjuguée, la fonction cétone est sur le carbone 3, la fonction alcool est sur le carbone 17. C'est la plus active des hormones mâles actuellement connues. Son point de fusion est à 154°5-155°5; son absorption maximum de 2380 à 2400 A, ce qui caractérise les alpha-bêta-cétones non saturées.

Le produit d'excrétion urinaire de la testostérone est l'androstane 3-ol-17-one, ou androstérone, corps saturé ; la fonction alcool est sur le carbone 3 alors que la cétone est sur le carbone 17.

Citons encore la déhydroandrostérone C 19 H 28 O 2, qui est très probablement un produit intermédiaire de la synthèse de la testostérone, c'est le Delta-5- androstène-3-ol-17-one. Enfin, la Delta-4-androsténédione paraît jouer un rôle important dans le métabolisme de la testostérone.

La testostérone, hormone testiculaire à action sexuelle, possède également, on s'en est rapidement aperçu, un effet non hormonal, sur la croissance cellulaire et somatique. Et c'est cette propriété qui a été utilisée, après vérification expérimentale, en clinique humaine chaque fois que l'on se trouve devant une hypotrophie staturale.

°°°

Sans faire à proprement parler un historique de l'emploi de la testostérone dans les retards de croissance, nous voudrions rapidement indiquer quelques faits, quelques noms, quelques dates qui jalonnent l'évolution des idées et l'acquisition des connaissances qui ont abouti aux conceptions actuelles.

Il y eut d'abord la découverte d'un principe actif sécrété par le tissu testiculaire ; dès l'Antiquité on savait que la castration entraînait des modifications possibles ; en 1850, inversement, BERTHOLD pratiqua les premières greffes testiculaires expérimentales qui chez le chapon suscitèrent le développement de la crête. BROWN SEQUARD en 1889 expérimenta sur lui les injections d'extraits, de broyats testiculaires. BOUIN en 1900 émet l'hypothèse d'une sécrétion endocrine des cellules de la glande interstitielle, PEZARD, enfin à partir de 1929, BENOIT ont établi la réalité de la fonction endocrine du testicule. Un extrait lipoïdique testiculaire était réalisé pour la première fois en 1927 par MAC GEE, tandis qu'en 1934, BUTENANDT isolait l'androstérone. C'est l'année suivante que LAQUEUR isola la testostérone à partir du testicule. RUZICKA en 1936 en faisait la synthèse, MORICARD en 1937 introduisait les esters de testostérone en thérapeutique humaine, la dose de 100 mg de propionate de testostérone provoquant le développement de la verge chez les enfants atteints de syndrome adiposo-génital.

Mais c'était toujours l'action endocrinienne de la testostérone qui était étudiée, connue, utilisée ; action parfois utile et indiquée, mais restreignant nécessairement les champs d'action de l'hormonothérapie mâle. Aussi pensa-t-on longtemps que chez l'enfant normal, il pouvait être dangereux d'administrer un principe aussi actif sur la sphère génitale. Par ailleurs, on a longtemps admis que la testostérone provoque la soudure prématurée des cartilages, autre raison de contre-indications de l'hormone en pédiatrie.

Bientôt cependant, on sut que l'hormone testiculaire possédait des propriétés métaboliques, ce qu'en particulier Monsieur le Professeur L. de GENNES fut des premiers, dès

1938, à souligner.

A partir de 1948, LEFEBVRE-GERARD a montré que le propionate de testostérone pouvait être utilisé comme facteur de croissance chez l'enfant. En 1955, cet auteur, dans un exposé d'ensemble des indications de la testostérone en pédiatrie, fait une large place aux indications fournies par les retards de croissance.

JACQUEMONT, en 1950, consacre sa thèse, soutenue à Lille en 1950, aux effets somatiques de la testostérone, et aux indications pédiatriques qui en dérivent. GREENE en 1951 a traité dix cas de nanisme hypophysaire par l'hormone mâle. ALLOITEAU a montré la même année les indications et contre-indications pédiatriques de l'hormonothérapie mâle. GILBERT-DREYFUS, en 1952, a indiqué les possibilités de l'hormonothérapie dans le traitement des hypotrophies staturales. DECOURT et GUILLEMIN, la même année, ont précisé l'action des hormones sexuelles sur la croissance.

Certes, l'hormone de croissance anté-hypophysaire continue à être étudiée dans ses effets et ses indications (TUCHMANN-DUPLESSIS, TREMOLIERES) ; mais elle se montre inopérante sur les retards de croissance en clinique humaine.

FIERRO DEL RIO en 1953 montre que la testostérone est capable d'accélérer la croissance des enfants et adolescents de stature insuffisante.

BAISSET et ses collaborateurs, cette même année 1953, étudient l'action des hormones sur la croissance des os longs. Les hormones génitales ont permis à LICHTWITZ de traiter efficacement certaines formes de nanisme ;

cet auteur a particulièrement étudié l'action des hormones sexuelles sur la croissance et sur le cartilage de conjugaison. NETTER et Melle CHEVALLIER en 1953 encore ont obtenu des résultats chez les enfants ayant un retard statural, en les traitant par le méthyl-androsténédiol. WEILL et BENFELD ont apporté des cas de retards morphologiques ayant bénéficié de l'hormonothérapie sexuelle.

Tout récemment enfin, R. MORICARD faisant un exposé sur la physiologie des hormones sexuelles mâles, accorde une large place à l'action métabolique de la testostérone. Ainsi, en moins de vingt années, la testostérone a été isolée, synthétisée, estérifiée, et utilisée en thérapeutique non seulement à titre d'hormonothérapie de remplacement, mais aussi comme facteur métabolique.

Nous nous sommes alors demandé ce qu'il fallait penser du traitement des retards de croissance par la testostérone. Pour répondre à cette question, nous avons décidé d'entreprendre :

- une étude biologique de l'hormone testiculaire,

- une étude thérapeutique de celle-ci et dans laquelle nous envisagerons la technique, la posologie, les indications, contre-indications et incidents d'un traitement qui dans cette indication particulière des retards de croissance, pourrait rendre de bien grands services en pédiatrie.

- II -

ETUDE BIOLOGIQUE DE LA TESTOSTERONE

-:-

Expérimentalement, la testostérone a été étudiée et titrée d'après ses effets de croissance de la crête du chapon. Ainsi a-t-on établi une unité chapon, qui est définie comme l'accroissement de 15 % de la surface de la crête chez au moins 50 % des chapons traités pendant quatre jours, à raison de deux injections par jour, d'un extrait ou d'une substance dont on cherche à mesurer l'activité androgène. L'action de 150-200 gamma d'androstérone correspondait à l'unité chapon. Depuis l'isolement de la testostérone, c'est la dose de propionate de testostérone injectée quotidiennement à un chapon pendant trente jours qui est utilisée en tant que base du titrage. La testostérone s'est montrée capable de remplacer la fonction endocrine du testicule, en déterminant, outre la croissance de la crête, trois actions physiologiques : apparition du chant, de l'instinct combatif et de l'instinct sexuel chez le chapon.

Les caractères chimiques des diverses hormones mâles font comprendre que par amputation de la chaîne latérale au niveau du carbone 17, on puisse passer dans l'organisme de la progestérone à la testostérone, et par déhydrogénisation du cycle I, que l'organisme puisse passer de la testostérone aux oestrogènes.

Bien des incertitudes pèsent encore sur le

métabolisme de la testostérone, mais il est possible que dans certains cas la progestérone en soit le précurseur. La testostérone ne passe pratiquement pas dans les urines, mais y est éliminée sous forme d'androstérone et d'aétiocholanone, dépourvue d'activité morphogène sur le tractus génital mâle. Ce sont des 17-cétostéroïdes. Cependant l'élimination urinaire en cétostéroïdes, lorsqu'elle est dosée, ne renseigne que de façon imprécise sur la sécrétion testiculaire en testostérone, puisqu'une partie des 17-cétostéroïdes est originaire de la corticosurrénale.

Il faut enfin tenir compte du fait que la sécrétion hypophysaire gonadotrophique provoque la sécrétion de testostérone par les cellules interstitielles du testicule.

La testostérone a donc une valeur biologique certaine, mais dont il faut connaître la dualité, avec effets sexuels d'une part, effets somatiques, d'autre part.

La sécrétion des androgènes connaît au cours de la vie des fluctuations : après la crise génitale du nouveau-né, marquée par une sécrétion importante, celle-ci se met en sommeil jusque vers l'âge de 8 ans, s'accroît à la puberté, atteint son maximum entre 30 et 35 ans, puis s'atténue progressivement sans jamais cesser totalement dans la vieillesse. Mais la testostérone n'est pas spécifiquement une hormone mâle, et n'est pas exclusivement une hormone sexuelle, mais aussi une hormone métabolique.

Ce manque de spécificité des androgènes apparaît par l'étroite parenté biochimique entre androgènes et oestrogènes ; les androgènes auxquels appartient la testostérone ont une formule voisine de celle du cholestérol avec

pour structure de base le noyau Stérane, système fermé comprenant 17 atomes de carbone. La présence en C 17 d'une chaîne latérale donne les hormones à action métabolique prépondérante, l'absence de chaîne latérale en C 17, son remplacement par une fonction cétone ou alcool donne des effets androgène, oestrogène. Et même sur la sphère sexuelle, la testostérone, hormone mâle, ne présente pas une action absolument spécifique, puisque d'une part celle-ci disparaît à la suppression de l'hypophyse et que d'autre part, à certaines doses la testostérone ne modifie pas chez l'enfant impubère la sphère génitale. A dose faible, l'action de l'hormone est plutôt "parasexuelle", à doses fortes et prolongées, la testostérone inhiberait la sécrétion interne du testicule, comme l'a montré J. DECOURT. La testostérone sur le sexe féminin peut avoir un effet oestrogène. Ainsi, la sécrétion testiculaire ne représente pas uniquement et exclusivement une hormone mâle.

Nous arrivons ainsi à l'effet métabolique, qui est précisément recherché dans l'indication particulière que nous nous proposons d'étudier ici : les retards de croissance. Pour employer la testostérone chez l'enfant non pubère, il fallait en effet admettre que l'action métabolique pouvait être dissociée de l'action sexuelle, ici contre-indiquée. Lorsqu'au début ce fut cette seconde action qui fut utilisée en thérapeutique pédiatrique, pour susciter la puberté dans des cas d'infantilisme et de retards du développement, on constata qu'en même temps étaient provoqués des effets sur le développement statural, pondéral, sur l'activité physique et mentale (de GENNES).

GERARD LEFEBVRE et ses collaborateurs utilisèrent alors l'effet somatique de l'hormone testiculaire en l'administrant à des doses

très faibles, et publièrent leurs remarquables résultats dès 1948. Ils avaient donc établi et employé les effets non sexuels de la testostérone, les effets somatiques, mieux, métaboliques de l'hormone.

Les effets ainsi observés peuvent être résumés comme suit :

- une action précoce et intense sur l'appétit; dès la 2ème ou la 3ème injection, l'effet est net et le demeure tout au long du traitement ;

- une action sur l'activité psychique et physique ;

- une action sur la croissance, généralement arrêtée chez les petits malades traités, et qui reprend et s'accélère, en hauteur et en poids ;

- une action sur le métabolisme hydro-électrolytique, qui à lui seul ne saurait expliquer les gains pondéraux ;

- une action sur le métabolisme protidique, amélioration du bilan azoté, qui devient positif, baisse de l'excrétion urinaire d'azote et de créatinine, gain pondéral ;

- une action beaucoup plus modérée sur le métabolisme lipidique avec diminution des réserves graisseuses au profit des masses musculaires ;

Ajoutons que la testostérone ne s'est pas montrée active sur les glucides.

Un point essentiel est l'action de la testostérone sur la croissance osseuse et la soudure des cartilages. A fortes doses, l'hormone mâle s'était montrée expérimentalement capable de ralentir et d'arrêter la croissance osseuse. Ce n'est que récemment qu'on sait

qu'à doses faibles, l'hormone stimule l'ostéogénèse. Pour KENYON, l'effet s'expliquerait par l'existence de deux actions de l'hormone :

- une action de croissance dans les premières années de la vie, alors que l'hormone n'est sécrétée par le testicule qu'à dose faible ;
- une action d'arrêt, par soudure des cartilages de conjugaison et qui ne se produit que lorsque la sécrétion des androgènes, dont la testostérone, a atteint un certain taux.

LICHTWITZ pense que la testostérone agit sur les deux types de cartilage :

- cartilage sérié, qui assure la croissance osseuse ;
- cartilage hypertrophique, assurant la soudure et l'arrêt de la croissance osseuse. Suivant l'âge, ou suivant les quantités d'hormone exogène administrées, on verra la prépondérance de l'une ou l'autre action. Il est probable également que dans cette prépondérance, intervient l'état de réceptivité, de maturation tissulaire.

Le rôle de l'hypophyse dans l'action d'ossification de la testostérone a été discuté : selon certains auteurs, l'hormone testiculaire posséderait une propriété anabolique directe, avec augmentation de la formation protéique, élévation de la phosphatase sérique, augmentation de la fixation calcique et phosphorique sur la trame protéique de l'os, s'accompagnant d'une baisse de la calciurie, il est vrai toujours constatée.

Pour d'autres auteurs, la testostérone agit par l'intermédiaire de l'hypophyse, et plus particulièrement de l'hormone somatotrope anté-hypophysaire :

- à dose forte, la testostérone bloque cette sécrétion hypophysaire, le développement cartilagineux cesse ;

- à dose faible, la testostérone suscite la multiplication des éléments éosinophiles de l'hypophyse qui à son tour provoque la multiplication des cellules du cartilage sérié (LICHTWITZ).

Quelle que soit l'hypothèse pathogénique évoquée, il demeure que les doses faibles de testostérone favorisent la croissance, et c'est là le point important à retenir, et à exploiter en thérapeutique pédiatrique.

A ces propriétés nous ajouterons quelques faits, les uns patents, les autres hypothétiques : action de l'hormone mâle sur la musculature, sur la fonction rénale, interaction entre la testostérone et les autres hormones stéroïdes d'origine surrénale, antagonisme relatif, entre testostérone et cortisone.

Avant de passer aux applications cliniques, nous voudrions revenir à l'action de la testostérone sur le cartilage épiphysaire, telle qu'elle a été mise en évidence en particulier par les expériences de LICHTWITZ et collaborateurs. Ces essais ont été menés comparativement avec les oestrogènes et le propionate de testostérone chez des groupes de rats, les uns impubères, les autres prépubères, les autres enfin pubères, à deux âges adultes différents. Pour le propionate de testostérone, la dose injectée quotidiennement pendant sept jours a été de 0,2 mg. Les animaux ont été sacrifiés le lendemain de la dernière injection. L'examen des os a montré que le propionate de testostérone (comme d'ailleurs les oestrogènes) avait provoqué la multiplication des cellules sériées planes du cartilage

épiphysaire, sans agir sur les cellules cartilagineuses hypertrophiées sous-jacentes. Il existait en outre un allongement du tissu osseux de provision. La prolifération des cellules cartilagineuses indique une croissance future, l'allongement du tissu néoformé, une croissance qui a déjà eu lieu. La testostérone n'a pas été active chez l'animal femelle, les oestrogènes n'ont pas modifié l'ostéogénèse des animaux mâles : il y aurait donc des différences sexuelles de la réceptivité du cartilage épiphysaire. Les dispositions cellulaires constatées se sont montrées réversibles sous l'action de l'hormone antagoniste.

Voyons maintenant comment, en clinique pédiatrique, il est possible d'utiliser ces propriétés de la testostérone sur le métabolisme et la croissance ostéo-cartilagineuse.

- III -

ETUDE THERAPEUTIQUE

-:-

a) Technique et posologie.

Le propionate de testostérone a été utilisé en pédiatrie sous la forme d'injections intramusculaires, au rythme de trois par semaine, soit une tous les deux jours. Chez le prématuré, cette cadence est espacée.

Selon l'effet recherché, autrement dit selon l'indication, mais aussi selon l'âge, la dose variera. GERARD LEFEBVRE a établi une posologie moyenne en tenant compte de la taille du petit malade :

- 2 mg par 10 cm de taille, par semaine et pendant toute l'enfance, en trois injections. Cependant, des variantes vont exister avec l'âge :
- chez le prématuré, au plus 10 mg par semaine, en injections de 3 à 5 mg tous les trois ou quatre jours ;
- chez le nourrisson, 5 mg tous les deux jours pendant un mois c'est-à-dire 15 mg par semaine, total maximum 60 mg en douze injections ;
- entre 3 et 7 ans, 20 à 25 mg par semaine, pendant un mois, en injections tous les deux jours ;

- entre 7 et 10 ans, 8 à 10 mg tous les deux jours, trois injections par semaine ;
- au-delà de 10 ans, 10 mg trois fois par semaine pendant un mois ;
- après 12 ans, 10 mg trois fois par semaine pendant six semaines ;
- après 15 ans, 25 mg sont tolérés à la fois ; cependant mieux vaut fragmenter à 10 mg pendant deux mois, suivis d'une période de repos de plusieurs mois, puis de nouvelles séries.

Il faut d'ailleurs toujours être prudent pour la répétition des séries, et sauf chez l'adolescent, dans l'infantilisme, où précisément une action intense est souhaitable, mieux vaut espacer les séries de périodes de six mois. Les implants de testostérone ne sont utilisables que dans les syndromes hypogénitaux des adolescents, après une préparation par des injections espacées ; chez l'enfant jeune, l'accumulation hormonale qu'entraînent les implants est absolument contre-indiquée.

°°°

b) Indications.

Il faut distinguer, dans les retards de croissance à soumettre à l'hormonothérapie mâle, entre ceux qui restent isolés chez des enfants par ailleurs normaux, et ceux qui viennent s'inscrire au sein d'un syndrome plus ou moins complexe.

Voici entre autres le cas d'une fille de 16 ans, qui présente un gros retard statural, un certain degré d'adiposité, une absence de règles (aménorrhée primaire). Le métabolisme est à -4,5 %. Cependant sur les clichés on

constate la non-ossification des cartilages épiphysaires.

Etant donné ce dernier signe, on tente un traitement associant 10 mg de méthyltestostérone par jour et 30 mg d'extraît thyroïdien deux fois par jour, en élevant cette dernière dose selon la tolérance. Il faut surveiller la malade du point de vue de l'apparition de signes de virilisation, pilosité faciale, rauçité de la voix, développement du clitoris ; dans ce cas, la dose de méthyltestostérone sera réduite ou supprimée. Dans ce cas, on a préconisé l'administration buccale, et même perlinguale de l'hormone mâle.

Un autre cas concernant un garçon de 15 ans qui ne mesure que 1,54 m, par ailleurs absolument normal ; à noter qu'il appartient à une famille de petite taille. Ici encore, la décision thérapeutique va se baser sur l'état de fermeture des épiphyses ; sur la notion d'une hypothyroïdie, d'anomalies du métabolisme basal, du développement sexuel. S'il n'existe aucun signe en dehors de l'hypotrophie staturale, aucun traitement hormonal ne sera efficace.

A ces cas particuliers, ajoutons la précieuse statistique de FIERRO DEL RIO, concernant 17 garçons entre 3 ans $\frac{1}{2}$ et 15 ans, de petite taille, mais par ailleurs normaux. On ne peut parler de nanisme, car ces enfants sont bien proportionnés. Ils ont toujours été correctement alimentés et traités. Le traitement a consisté en injection hebdomadaire intra-musculaire de 25 mg de testostérone, pendant deux à onze mois chez dix enfants, pendant deux ans et demi à un an chez les sept autres enfants.

Par comparaison avec d'autres enfants de même groupe ethnique et social, les malades traités ont tous montré une accélération de

la croissance ; dans trois cas, cette accélération ne s'est manifestée qu'à la seconde série d'injections. Dans quelques rares cas, une réponse de la sphère génitale a commandé la suspension temporaire du traitement pendant deux ou trois mois, puis sa reprise, mais espacé de deux semaines. Le retard statural moyen avant le traitement était de 10,5 cm ; il était de 7,8 cm après le traitement, soit un gain de 2,7 cm. La croissance d'un enfant normal avait été, dans le même espace de temps, de 0,37 et de 0,1 cm. En fin de traitement, le gain statural avait été de 7,3 cm et de 5 cm respectivement. Les malades ont arrêté le traitement lorsqu'une taille normale a été obtenue. Suivis ultérieurement, ils ont présenté une croissance normale. C'est pourquoi DEL RIO pense que la testostérone est un stimulant intéressant de la croissance chez l'enfant de petite taille, les résultats les meilleurs étant obtenus lorsque l'hormone est donnée pendant une période de croissance physiologique particulièrement active normalement, c'est-à-dire vers 9 et 10 ans. La testostérone accélère le rythme de la croissance pendant la cure, puis rétablit, après elle, la croissance normale.

Retards de croissance et hypotrophie pondéro-staturale représentent, pour GERARD LEFEBVRE, une indication majeure de l'hormonothérapie mâle à dose faible. Cet auteur obtient un gain pondéral important et rapide ; un gain statural moins spectaculaire, encore que net, et de l'ordre d'un à deux centimètres par mois pendant le traitement. J. DECOURT avait redouté que cette accélération de développement ne se paye par la suite par un état stationnaire. Il semble qu'il n'en soit rien, mais qu'au contraire le traitement hormonal, une fois terminé, ait rétabli les conditions propres à une croissance spontanée

normale. Aucune action nette sur la sphère génitale des enfants des deux sexes ainsi traités n'a été suffisante pour être considérée comme un inconvénient de l'hormonothérapie. Jamais celle-ci n'a entraîné l'apparition d'une puberté précoce.

Une autre série d'indications de la testostérone en pédiatrie est représentée par les insuffisances génitales, infantilisme, syndrome adiposo-génital, nanisme hypophysaire. J.A. GREENE a traité dix cas de nanisme hypophysaire, l'âge des malades variant entre 10 et 26 ans, 3 de sexe féminin, 7 de sexe masculin. Le traitement a consisté en extrait anté-hypophysaire pendant deux à 24 mois, avec cures renouvelées, et adjonction soit de thyroïde, soit de 30 mg de testostérone par jour. Il s'agissait évidemment de retards de croissance constatés très précocement, voire dès la naissance, bien que le traitement hormonal n'ait été entrepris que tardivement. Les doses sont évidemment variables, et adaptées à chaque cas ; en ce qui concerne la testostérone, si le malade a atteint un âge où le développement sexuel est souhaitable, on peut recourir à des doses élevées, chez les sujets jeunes, chez les malades du sexe féminin, mieux vaut fixer la dose au-dessous de celle qui entraîne la virilisation. L'indication de la testostérone dans les nanismes hypophysaires est fondée sur le désir que l'on a d'ossifier les épiphyses. Jusqu'ici on n'a que peu pensé à obtenir cet effet, parce que l'on admet qu'aus- si longtemps que le cartilage épiphysaire persiste, non soudé, on a des chances d'obtenir encore de la croissance. Cependant la fermeture des épiphyses est souhaitable chez les malades déjà adultes, sous peine de risque de voir survenir des lésions d'ostéochondrite. C'est ce que GREENE a observé chez deux malades d' 25 et de 26 ans respectivement, les lésions d'ostéochondrite étant particulière-

ment gênantes au niveau des mains et des poignets. Des lésions existaient également au niveau des articulations coxo-fémorales. Dans les deux cas, la fermeture des épiphyses fut suivie de la disparition de l'ostéochondrite.

MORICARD dit avoir utilisé la testostérone dans le traitement du syndrome adiposogénital de la période pubertaire . Avec une dose mensuelle de 100 mg d'hormone, cet auteur a obtenu en quelques mois un accroissement de 2-3 cm de la longueur de la verge, chez des enfants de 12 ans. Des modifications de la toison pubienne, de la répartition des graisses, de la voix, du comportement, ont été obtenues. On évitera de donner des doses plus fortes, qui pourraient ralentir ou stopper la croissance staturale.

GERARD LEFEBVRE a traité quelques cas de nanisme vrai, avant la soudure des épiphyses ; les meilleurs résultats sont obtenus dans le "nanisme métabolique" et dans le nanisme hypophysaire type SOUQUES-CHAUVET. LICHTWITZ, LAMY, ont même obtenu des accroissements staturaux très tardivement, chez des malades ayant déjà atteint l'adolescence. Mais mieux vaut évidemment intervenir précocement, en étalant le traitement hormonal sur plusieurs années.

NETTER et Melle CHEVALLIER ont traité le retard statural de 14 enfants chez qui dans deux cas existait une insuffisance thyroïdienne et dans deux autres cas, un syndrome de TURNER.

Par voie perlinguale, la dose de 1 à 2 mg par kg de poids du corps et par jour de méthyl-androsténédiol a permis d'obtenir un effet de croissance net dans six cas, un effet moindre dans trois cas, un effet nul dans cinq cas. Mais contrairement à toute attente, il

n'y a pas eu de tendance à la soudure des épiphyses dans aucun de ces cas. Par ailleurs, il n'y a eu d'effet androgène que dans un cas, un enfant de cinq ans qui recevait 25 mg par jour du produit. Dans quatre cas, le traitement hormonal a eu une action très nette sur le psychisme, ces enfants, auparavant apathiques, se sont réveillés, avec progression notable du coefficient intellectuel. Dans le cas de virilisation, des phénomènes d'excitation, d'agitation et d'insomnie sont survenus.

Malgré une étude de l'action du traitement sur le poids, l'urée urinaire, la créatinine et le phosphore sanguin, NETTER et CHEVALLIER concluent qu'un effet au moins temporaire a été obtenu chez certains malades, mais non chez tous, et restent prudents en ce qui concerne l'effet sur la taille définitive : car les deux enfants atteints de syndrome de Turner n'ont finalement jamais dépassé la taille d'un mètre quarante.

°°°

Une indication intéressante des effets de croissance de la testostérone est représentée par la prématurité et l'hypotrophie du nourrisson.

L'hormone testiculaire agit de façon spectaculaire sur l'anorexie du nourrisson, et en deux ou trois injections, avec le retour de l'appétit, on assiste à une ascension brusque de la courbe pondérale. Mais, nous y reviendrons, il ne faut pas traiter par la testostérone les nourrissons infectés.

Chez le prématuré, le ralentissement de la croissance, l'anorexie, peuvent également être

traités par l'hormone testiculaire, à condition toutefois qu'il n'existe pas de syndrome infectieux. Certains pédiatres font figurer systématiquement la testostérone dans le traitement du prématuré afin d'exercer une stimulation générale, accélérer l'obtention d'une reprise pondérale, pallier aussi l'immaturité des organes et des tissus. Les résultats sont ici extrêmement satisfaisants. L'hormone sera administrée par voie parentérale, en injections intra-musculaires, car la voie buccale est difficile à contrôler chez ces prématurés souvent hypotrophiques et débiles, anorexiques presque toujours. SHELTON et VARDEN, chez le prématuré cependant, obtiennent de bons résultats avec la dose de 2,5 mg de méthyltestostérone par voie buccale toutes les douze heures, donc 5 mg par 24 heures.

La testostérone figurera également dans le traitement non seulement des nanismes hypophysaires (LAMY et AUSSANAIRE, GERARD-LEFEBVRE) mais encore dans le myxoedème congénital comme adjuvant du traitement thyroïdien. Dans le mongolisme enfin, où s'associent souvent retard de croissance, hypogénitalisme, hypotonie musculaire, l'adjonction à un traitement, toujours très multiple, de la testostérone paraît justifiée théoriquement, pour son effet de croissance, de maturation, et pratiquement, dans les résultats observés.

° °

c) Contre-indications et incidents.

Il faut évidemment toujours être prudent dans la conduite d'un traitement hormonal à effet autant sexuel que métabolique chez un enfant encore impubère. Cependant l'hormone testiculaire sera indiquée si l'enfant appro-

che ou atteint l'âge de la puberté, et, surtout, s'il présente de l'hypogénitalisme. Il est bien évident alors que dans ce cas, une stimulation hormono-sexuelle sera non seulement sans dangers, mais au contraire souhaitable.

Dans le même ordre d'idées, par conséquent, on saura s'abstenir d'hormonothérapie testiculaire, même si l'effet de croissance est désiré, lorsque le malade présente des signes d'hyperandrogénie : puberté précoce, pilosité très développée, musculature importante. Dans ce cas, quel que soit le sexe du malade, la testostérone ne manquerait pas d'aggraver encore, d'accentuer cet hypergénitalisme. Si l'on hésite, et que l'on se demande si le traitement hormonal, par ailleurs souhaité, aggraverait ou non le déséquilibre endocrinien, on n'aura alors qu'à faire doser les 17-cétostéroïdes urinaires, leur élévation commandant l'abstention formelle du traitement hormonal mâle.

Une contre-indication absolument majeure à l'emploi de la testostérone est l'existence d'une infection. Celle-ci devra être au préalable traitée, faute de quoi l'hormone testiculaire l'aggraverait dangereusement. On se trouve ici devant un problème très analogue à celui de la corticothérapie.

Dans le cas de poussées infectieuses récidivantes telles qu'on en observe chez les enfants adénoïdiens, mieux vaut également faire précéder la cure hormonale d'un traitement anti-infectieux, d'un curage chirurgical, d'un traitement thermal désensibilisant.

Enfin, on ne saurait trop insister sur le

rôle de la posologie, puisque la testostérone à dose modérée exerce un effet de croissance, à dose forte un effet sexuel qu'il faut éviter chez les enfants hypotrophiques. Il ne s'agit d'ailleurs pas uniquement de la posologie, de la dose injectée à chaque fois, mais de l'espacement des prises, de la durée totale de la cure, du rythme de sa reprise.

En utilisant des doses faibles, non seulement on fait agir l'hormone en tant que facteur de croissance, non seulement on en évite les effets sexuels, mais encore, on peut sans inconvénient traiter les enfants des deux sexes, ce qui ne serait pas possible à doses élevées.

Hormone métabolique à dose faible, la testostérone va donc favoriser l'appétit, le tonus général, la croissance pondérale et staturale, l'anabolisme protéique et calcique, l'ostéogénèse, l'équilibre endocrinien. Ces effets somatiques purs vont donc trouver leurs indications chaque fois que l'enfant présente un retard de croissance, soit pur, isolé, soit rattaché à un syndrome hypophysaire ou thyroïdien. Alors que les retards de croissance isolés seront soumis à l'hormonothérapie mâle modérée et prolongée, les syndromes hypophysaires, thyroïdiens et génitaux avec retard somatique verront, au sein d'un traitement complexe destiné à corriger les insuffisances pluri-hormonales présentes, figurer également la testostérone à petite dose, comme stimulant métabolique général, comme facteur de croissance. La soudure des épiphyses, souvent provoquée par la testostérone, n'est pas une action défavorable ; elle n'enraye pas la croissance si celle-ci doit encore se produire, mais par contre la soudure d'épiphyses demeurées anormalement longtemps détachées supprime un gros danger : l'ostéochondrite.

- IV -

CONCLUSIONS

-:-

I.- La testostérone, hormone mâle puisque sécrétée par les cellules interstitielles du testicule, ne possède cependant pas que des effets sexuels ; à dose modérée ou faible, elle exerce une action métabolique qu'il était logique d'utiliser en pédiatrie, chaque fois qu'un retard statural est présent.

II.- Le retard de croissance peut s'observer isolément, en apparence sine materia, soit qu'il s'agisse d'un caractère familial, soit que la progression staturale soit ralentie ; mais également le retard de croissance appartient à des syndromes divers, insuffisance thyroïdienne, syndrome adiposogénital, nanisme hypophysaire, mongolisme, etc...

- Dans la première éventualité, la testostérone sera administrée en traitement au long cours, à dose faible, en cures renouvelées séparées par des périodes intercalaires de repos ;

- dans la seconde, la testostérone viendra prendre place au sein d'une thérapeutique complexe, fixée d'après les données cliniques, anatomopathologiques et biologiques.

III.- A doses très modérées, la testostérone n'exercera que ses effets métabo-

liques, son action sexuelle ne s'affirmant qu'aux posologies élevées et prolongées. Cependant des contre-indications existent : la présence d'une infection sous-jacente, qui devra d'abord être jugulée ; l'existence d'une tendance vers l'hypergénéralisme, que l'hormone testiculaire ne ferait qu'aggraver. Compte tenu de ces restrictions et contre-indications, la testostérone peut agir favorablement sur le retard de croissance des enfants des deux sexes, encore impubères, et chez qui la soudure épiphysaire n'a pas encore eu lieu. Les complications du traitement sont nulles ou minimales si toutes les précautions sont prises pour ne faire agir l'hormone que par son activité métabolique.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : L. de GENNES

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- V -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

J.J. ALLOITEAU

Indications et contre-indications de
l'hormone mâle en pédiatrie
Journées Pédiatr. 1951 C.R. page 164

A. BAISSET, DOUSTE BLAZY et collab.

Contribution à l'étude de l'action des
hormones sur la croissance des os longs
Semaine des Hôp. Paris page 63 6 janv.
1953

J. DECOURT, J. GUILLEMIN

Action des hormones sexuelles sur la
croissance
Semaine des Hôp. Paris page 1711
juin 1952

L. de GENNES, ROGE

L'hormone mâle
Ann.Thérap.biol. avril 1938

L. FIERRO DEL RIO

Testosterone for accelerating growth in
short children and adolescents
Rev.Invest.Clin. V pages 407-424 oct.-
déc. 1953

GERARD LEFEBVRE, BERNARD GAUDIER, R. JACQUEMONT
L'usage de la testostérone chez l'enfant
Pédiatrie X pages 227-240 1955

GILBERT DREYFUS

L'hormonothérapie dans les hypotrophies
staturales

Hôpital page 333 nov. 1952

J.A. GREENE

Pituitary dwarfism. Results of treatment
of ten patients

Journ.Am.Med.Assoc. CXLVII pages 1096-
1099 17 nov. 1951

R. JACQUEMONT

Les effets somatiques de la testostéro-
ne. Indications en pédiatrie.

Thèse de Lille 1950

LEFEBVRE-GERARD

Le propionate de testostérone en tant
que facteur de croissance chez l'enfant

Arch.franç. Péd. V pages 303-308 1948
et Congrès Péd. Stresa C.R. pages 545-
552 oct. 1948

A. LICHTWITZ, GRIVAUX, SIMON, DELAVILLE

Traitement des nanismes par les hormo-
nes génitales

Semaine Hôp.Paris n° 5 page 185 18 janv.
1949

La croissance. Les hormones génitales et
le cartilage de conjugaison

Revue du Rhum. page 334 avril 1953

R. MORICARD, J. BELAISCH

Physiologie des hormones sexuelles
mâles

Presse Méd. LXV pages 741-745 20 avril
1957

A. NETTER, Melle J. CHEVALLIER

Action du méthylandrostenédiol sur la
croissance des enfants ayant un retard
statural

Soc.Endocrinol. 26 mars 1953

J. TREMOLIERES

L'hormone de croissance hypophysaire.
Données actuelles sur ses effets métaboliques
Presse Méd. LXIII pages 271-274 23 fév.
1955

H. TUCHMANN-DUPLESSIS

L'hormone de croissance anté-hypophysaire
Presse Méd. LX pages 949-951 21 juin
1952

J. WEILL, Mme BERNFELD

Traitement des retards morphologiques
par les hormones sexuelles
Annales d'Endocrinologie XIV page 753
1953

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Avant-Propos	17
II.- Etude biologique de la testo- stérone	23
III.- Etude thérapeutique	30
a) Technique et posologie	30
b) Indications	31
c) Contre-indications et incidents	37
IV.- Conclusions	40
V.- Bibliographie	42

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes n'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

